

腹腔内出血で発症した小腸 gastrointestinal stromal tumor を併発した von Recklinghausen 病の 1 例

兵庫県立淡路病院外科

木花 鋭一 栗栖 茂 八田 健 小山 隆司
喜多 泰文 梅木 雅彦 柴田 正樹

症例は25歳の男性。主訴は下腹部痛、嘔吐。腹部を中心に café au lait spots を多数認めた。血液検査で白血球、CRP の上昇を認め、腹部超音波、CT 検査で骨盤内に直径約7cm の腫瘍、腹水を認めた。何らかの炎症性腫瘍およびそれに関連した腹膜炎との診断で開腹術を行った。手術所見では Treitz 靱帯より約20cm 肛門側の空腸腸間膜対側に管外性に発育した暗赤色の腫瘍を認めた。腫瘍は線維性被膜で覆われていたが、一部が断裂し出血していた。組織学的には、長楕円型の核を有する紡錘形細胞が密に増殖、束状に配列し、少数の核分裂像が散見された。免疫組織化学染色では S-100蛋白には部分的に陽性、neuron specific enolase (NSE) には強陽性を示し、gastrointestinal stromal tumor (neural type), low grade malignant と診断された。von Recklinghausen 病には神経原性の悪性腫瘍が併発することが知られているが、消化管腫瘍の発生はまれである。さらに GIST (neural type) を生じた症例は検索しえた範囲では文献上報告がなかった。

Key words: von Recklinghausen disease, GIST

I. はじめに

Von Recklinghausen 病(以下、R 病と略す)は café au lait spots と呼ばれる皮膚の色素斑、皮膚および末梢神経に発生する神経線維腫等を特徴とする疾患である。本症には神経原性の悪性腫瘍が併発することが知られているが、その多くは四肢、頭頸部、体幹などに認められ、消化管に腫瘍が発生することはまれである¹⁾²⁾。今回、われわれは腹腔内に破裂し腹膜炎を生じた小腸悪性腫瘍 (GIST, neural type, low grade malignant) を R 病患者に経験したので報告する。

II. 症 例

患者：25歳、男性

主訴：下腹部痛、嘔吐

家族歴・既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：1996年8月22日夕頃、突然下腹部全体に疼痛と、嘔吐を数回認めた。疼痛が増強したため、当日夜当科を受診した。

入院時現症：身長156cm、体重50kg。体温37.5°C、脈拍80/分整、血圧160/80mmHg。顔貌は苦悶状、歩行

困難。腹部は全体に軽度膨満し、下腹部を中心に著明な圧痛、筋性防御、Blumberg 徴候を認めた。腹部を中心に café au lait spots を多数認めた。

入院時検査所見：WBC、CRP の上昇を認めた (Table 1)。

腹部単純 X 線写真：右上腹部を中心に拡張した小腸 gas 像を認めた。

腹部超音波検査所見：骨盤内に直径約7cm、内部 echo が不均一な球形の腫瘍を認めた (Fig. 1)。

Table 1 Laboratory findings on admission

WBC	20,400 /mm ³		
RBC	449×10 ⁴ /mm ³		
Hb	14.4 g/dl		
Ht	40.7 %		
Plt	24.8×10 ⁴ /mm ³		
CRP	1.3 mg/dl	BUN	12.7 mg/dl
GOT	31 IU/l	Cr	0.7 mg/dl
GPT	32 IU/l	Na	136 mEq/l
LDH	426 IU/l	K	4.2 mEq/l
ALP	197 IU/l	Cl	98 mEq/l
T-Bil	0.75 mg/dl	Ca	7.7 mg/dl
Alb	6.3 g/dl		

<1997年9月9日受理>別刷請求先：木花 鋭一

〒656 洲本市下加茂 1-6-6 兵庫県立淡路病院
外科

Fig. 1 Abdominal ultrasonography revealed a round tumor (←), 7cm in a diameter, in the pelvis.

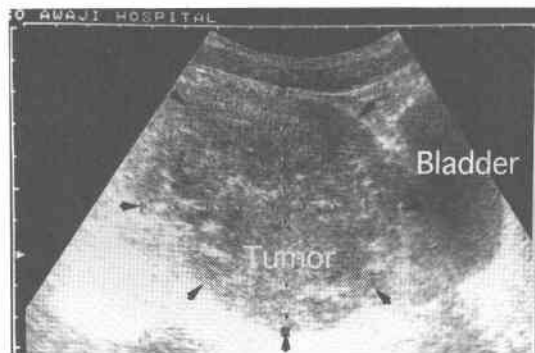


Fig. 2 Enhancement CT scan demonstrated the contrast medium in various concentration in the tumor (←).



腹部CT所見：骨盤内に内部が不均一に造影される腫瘍を認めた。左右の横隔膜下には少量の腹水貯留を認めた (Fig. 2)。

以上の検査結果より、何らかの炎症性腫瘍およびそれに関連した腹膜炎との診断で、8月23日に手術を行った。

手術所見：腹部正中切開で開腹すると、約400mlの血性腹水を認めた。Treitz 靭帯より約20cm 肛門側の空腸腸間膜対側に直径約7cm, 暗赤色の腫瘍を認めた。腫瘍と周囲組織には癒着を認めず、線維性被膜で覆われていたが、その一部が断裂し、同部位より出血を認めた。腫瘍破裂部と小腸内腔との交通は認められなかった。同部位の小腸を約10cm 切除し端々吻合した。この腫瘍より肛門側約40, 50, 80cmの小腸に小豆大の可動性良好な腫瘍を認めたため、これらを楔状切除した (Fig. 3, 4)。

Fig. 3 Operative findings show the tumor protruded from the subserosa of the jejunum.

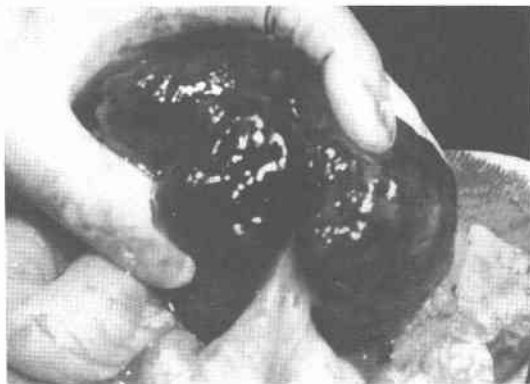


Fig. 4 Further inspection revealed three other tumors (←), located in the jejunum, 60, 70 and 100cm apart from Treitz's ligament.



切除標本：腫瘍は大きさ6×7×6cm, その断面は白色で出血, 壊死巣を認めた。腫瘍部の腸管粘膜には潰瘍などを認めず肉眼的に正常粘膜と判断された (Fig. 5)。

病理組織学的所見：長楕円型の核を有する紡錘形細胞が密に増殖し、束状に配列している。核の大小不同は目立たないが、少数の分裂像が散見される。間質には出血および壊死巣が散在性に認められる (Fig. 6)。

免疫組織化学的所見：muscle markerであるdesmin, smooth muscle actin には陰性で, neural markerであるS-100蛋白には部分的に陽性, neuron specific enolase (NSE) には強陽性を示した。

直径5cmを越える大きな腫瘍であること, 出血, 壊死巣を伴っていることなどより, mitotic activity は低い, gastrointestinal stromal tumor (neural type),

Fig. 5 Gross appearance of the resected tumor.

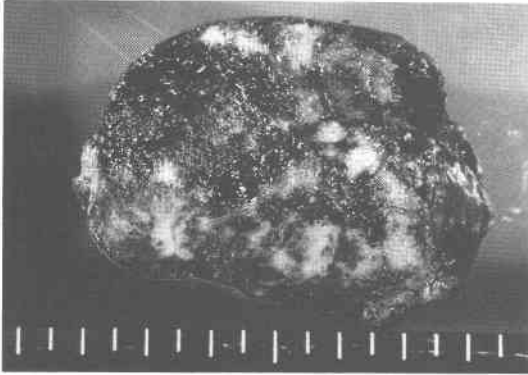
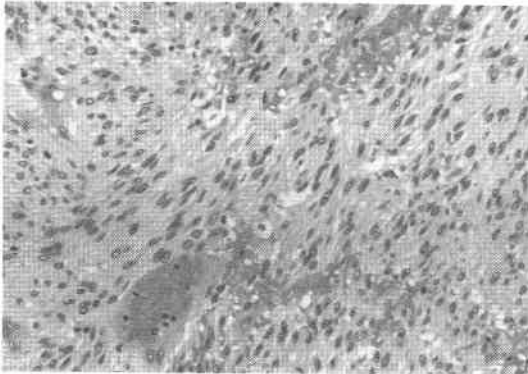


Fig. 6 Histologically the tumor is composed of spindle-shaped cells with an interweaving bundle pattern. Hematoxylin-eosin staining ($\times 200$).



low grade malignant と診断した。

楔状切除した小腫瘍も病理学的には主腫瘍と相同であると診断したため、術後1か月に再開腹し、Treitz 靱帯より約10cmの部位から120cmの肛門側までの小腸と、同部位の腸間膜動静脈の第2分枝までを切除した。

切除した腸間膜には腫大したリンパ節を認めなかった。術後経過は良好で再発の兆候もなく、術後9か月目の現在外来で経過を観察している。

III. 考 察

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) は消化管原発性の非上皮性腫瘍の総称である。GIST の分化経路は極めて変化に富んでおり、その解釈は混乱している。Rosai⁴⁾によると GIST は以下の4つの phenotype に分類されている。すなわち、1) smooth muscle cells への分化を示す腫瘍で GIST の大多数を占めるもの、

2) neural elements への分化を示す腫瘍で GANs, myenteric plexus tumors, plexosarcomas と特徴が似ており、GIST のうち2番目に多数を占めるもの、3) smooth muscle と neural elements の両方に分化を示す腫瘍、4) smooth muscle と neural elements のどちらへも分化を示さず、狭義の GIST とも呼ばれる腫瘍、である。今回の症例は、長楕円型の核を有する紡錘形細胞が密に増殖し、束状に配列しており、免疫組織化学的には desmin, smooth muscle actin には陰性で、S-100蛋白には部分的に陽性、NSE には強陽性を示したことより神経原性への分化が示唆され、上述の2)型の GIST と診断された。

GIST は長年基本的に平滑筋由来の腫瘍であるとみなされていた。その腫瘍が spindle cells で構成されていれば leiomyomas, leiomyosarcomas とされ、epithelioid cells で構成されていれば benign あるいは malignant leiomyoblastoma と呼称されていた。したがって、R 病に発生した消化管腫瘍の中には、免疫組織化学的ないし電顕による検査が行われずに平滑筋由来の腫瘍として診断されたものが含まれている可能性がある。逆に、R 病において悪性神経鞘腫と診断された腫瘍のなかには平滑筋への分化を示す腫瘍が含まれていた可能性もある。しかしながら、R 病に発生した GIST 症例は検索しえたかぎり報告がなかったため、今回の GIST 症例の文献的検索の対象として、悪性神経鞘腫症例をあわせて検索した。

神経原性肉腫は極めてまれなものであり、新村¹⁾によると剖検症例中0.034%の発生率であった。一方、R 病においては高率に神経原性肉腫が発生することが知られており、Mayo Clinic における統計²⁾では3.1%、本邦の報告例¹⁾では4.3%の発生率であった。谷口ら²⁾によると R 病に併発した悪性神経鞘腫は、本邦では1912年から1992年までに276例が報告されている。その発生部位としては四肢、頭頸部、体幹が多く、消化管に本腫瘍が発生することはまれである。消化管における本腫瘍の半数以上の症例は空腸にその発生を認め、以下胃、回腸と続き、大部分の症例で多発性の病変を認めている⁵⁾。

神経肉腫の病理診断は困難なことが多く⁶⁾、その診断基準にしうる特異な所見がなく、線維肉腫との鑑別は組織学的に不可能⁷⁾とされていた。そこで近年、免疫組織化学的手法が神経原性腫瘍の診断にも用いられるようになってきた。S-100蛋白は神経鞘腫、神経線維腫、神経肉腫などの神経鞘細胞系腫瘍に分布し⁸⁾、悪性化

に伴い蛋白量が低下するとされている⁸⁾。NSEの腫瘍診断への応用は、1981年 Tapia ら⁹⁾によって行われ、各種の神経内分泌腫瘍にNSEが陽性であることが判明している。

GISTはまた臨床経過が変化に富んでおり、その悪性の程度を決めることが困難であるとされている¹⁰⁾。Goldblum ら¹¹⁾によると小腸に発生したGISTについて以下のような特徴が1つでもあれば malignant か少なくとも indeterminate malignant potential をもつものと思なすべきであるとしている。すなわち、5cmを越える大きな腫瘍であること、新鮮な腫瘍壊死、手術に関係しない大量の出血、細胞密度が高いこと、著明な異型性、mitotic activityが高いこと(10HPFで5個以上)である。今回の症例は最大径7cmであり、内部に壊死を伴っており、腹腔内出血で発症していることなどより mitotic activityは低い、low grade malignantと診断された。

小腸悪性腫瘍に対する外科的治療として radical excisions を推奨するものが多い。しかしながら回腸末端に発生した腫瘍以外は、上腸間膜動脈がそのリンパ郭清に含まれるために実際には不可能である¹²⁾。また、小腸悪性腫瘍の大部分は診断された時点ですでに転移を認めており、このことが不良な予後に対する最も大きな要因であるという意見もある¹³⁾。また悪性神経鞘腫の転移は肺を主とした血行性転移がほとんどで、リンパ節への転移はきわめて少ないこと¹⁾より、本症例においては腫瘍の存在部位より両端10cmの小腸と同部位の腸間膜動静脈の第2分枝までの郭清に留めた。

悪性化R病に対する放射線療法や化学療法は有効性に乏しい¹⁾とのことであり、本症例に対しては現在のところ外科的治療のみで経過を観察している。

R病に生じた悪性神経鞘腫の生存率は谷口ら³⁾によると、1年生存率は39.6%、5年生存率は12.8%であった。また、腫瘍の最大径が5cmを越える群(5年生存率11.2%)は5cm以下の群(5年生存率75%)より有意に不良な生存率を示したということであり、最大径が7cmであった本症例に対しては、厳重な経過観察が必要と思われる。

本症例の病理学的検討において御指導、御校閲を賜りましたが徳島大学医学部第1病理学教室講師広瀬隆則先生に深謝致します。

文 献

1) 新村真人：レックリングハウゼン病に合併してみ

- られた悪性腫瘍—特に神経線維肉腫について—。皮の臨 14：365—379, 1972
- 2) 谷口 章, 能川明夫, 高田 実ほか：レックリングハウゼン病に発生した悪性神経鞘腫：自験2例と本邦報告例の統計的観察。Skin Cancer 7：78—83, 1992
- 3) D'Agostino AN, Soule EH, Miller RH: Sarcomas of the peripheral nerve and somatic soft tissue associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). Cancer 16：1015—1027, 1963
- 4) Rosai J: Gastrointestinal tract. "Stromal tumors". Edited by Rosai J. Ackerman's surgical pathology, 8th ed. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, Missouri, 1996, p645—647, p691—693
- 5) Hochberg FH, Dasilva AB, Galdini J et al: Gastrointestinal involvement in von Recklinghausen's neurofibromatosis. Neurology 24：1144—1151, 1974
- 6) 中島 孝：神経組織特異蛋白(S-100ならびにNSE蛋白)による腫瘍の免疫組織化学的検索とその診断への応用。病理と臨 1：115—124, 1983
- 7) Goldman RL, Jones SE, Heusinkveld RS: Combination chemotherapy of metastatic malignant schwannoma with vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and imidazole carboxamide: A case report. Cancer 39：1955—1958, 1977
- 8) Jacque CM, Kujas M, Poreau A et al: GFA and S100 protein levels as an index for malignancy in human gliomas and neurinomas. J Natl Cancer Inst 62：479—483, 1979
- 9) Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJA et al: Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumors. Lancet 11：808—811, 1981
- 10) Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H et al: A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. Cancer 69：947—955, 1992
- 11) Goldblum JR, Appleman HD: Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. Am J Surg Pathol 19：71—80, 1995
- 12) Zollinger RM Jr, Stemfeld WC, Schreiber H: Primary Neoplasms of the Small Intestine. Am J Surg 151：654—658, 1986
- 13) Wilson JM, Melvin DB, Gray FG et al: Primary malignancies of the small bowel. Ann Surg 180：175—179, 1974

**GIST (neural type) of the Jejunum Causing Intraperitoneal Hemorrhage
—A Case Report in a Patient with von Recklinghausen Disease—**

Eiichi Kihana, Shigeru Kurisu, Takeshi Hatta, Takashi Koyama,
Yasuhumi Kita, Masahiko Umeki and Masaki Shibata
Department of Surgery, Hyogo Prefectural Awaji Hospital

A previously healthy 25-year-old man, with multiple café au lait spots, presented with vomiting and a sudden onset of abdominal pain. Ultrasound examination and a CT scan showed a 6 × 7 cm tumor in the pelvic cavity. At laparotomy, the tumor, which protruded from the subserosa of the jejunum, 20 cm on the anal side from Treitz's ligament, was excised. The tumor was well encapsulated but partly ruptured and bleeding. Further inspection revealed three other tumors 0.5 cm in diameter, located in the jejunum, 60, 70 and 100 cm apart from Treitz's ligament. Histologically, the main tumor was composed of spindle-shaped cells with an interweaving bundle pattern. The three small tumors showed the same histological findings. Immunohistochemically, the tumor cells were partly positive for S-100 protein and for NSE, but negative for desmin and for smooth muscle actin. From the above evidence the tumor was diagnosed as a gastrointestinal stromal tumor (GIST), neural type, low grade malignant.

Reprint requests: Eiichi Kihana Department of Surgery, Hyogo Prefectural Awaji Hospital
1-6-6 Shimogamo, Sumoto, 656 JAPAN
